

原 著 妊娠が骨量へ及ぼす変化の諸因子からみた検討

昭和大学医学部産婦人科学講座

安 水 渚 市塚 清健

長塚 正晃 岡 井 崇

要約：妊娠中は骨吸収が亢進し骨量が低下するとの報告がある一方で、変化しないとの報告もあり定まった見解はない。本研究はその点をあきらかにするために年齢や体重などの因子が妊娠中の骨量に影響を及ぼすか否かを検討することを目的として行った。合併症のない妊婦（ $n = 77$ ）を35歳未満の若年群および35歳以上の高年群に分類、妊娠時期を中期（妊娠20週前後）と後期（妊娠30週前後）に分類、体格を低BMI群（ $BMI < 20$ ）、高BMI群（ $BMI > 25$ ）に分類するとともにこれらの因子を初産・経産別に比較検討した。また当院に切迫早産で入院中の10名の妊婦（平均入院期間32日 \pm 14）について骨量を入院前後で比較検討した。23歳から45歳の健康女性を対照（ $n = 32$ ）とした。本研究は昭和大学医学部倫理委員会承認のもとに患者の同意を得て行われた。骨量は踵骨超音波骨評価装置であるAOS-100を用いて音響的骨評価値（osteosono-assessment index：OSI）を算出し評価した。OSI値は、妊婦・非妊婦いずれも若年群と高年群の間に有意差は認めなかった。BMI別や経産婦初産婦の間にも有意差はなかった。妊娠時期による検討では、若年群の妊娠中期（ $n = 21$ ） 2.92 ± 0.26 、後期（ $n = 22$ ）は 2.72 ± 0.25 で、後期のOSIが有意に低値であった（ $p = 0.0119$ ）。高年群では妊娠中期（ $n = 22$ ） 2.77 ± 0.30 、後期（ $n = 20$ ） 2.71 ± 0.33 で有意差はなかった（ $p = 0.5795$ ）。また切迫早産のため安静入院中の患者に骨量の変化は認められなかった。OSIは妊娠時期別さらにその中で若年妊婦において有意差を認めた。妊娠中においては年齢毎に骨量低下のリスクが異なる可能性があり、妊娠中の指導を緻密に行う必要性が示唆された。入院安静患者においては骨量の低下を考慮する必要があるが、今回の入院日数以内では経時的な骨量低下は確認されず、安静入院する際の一つの指標になる可能性が示唆された。

キーワード：妊娠、骨量、音響的骨評価値、切迫早産

妊娠中は母体から胎児へのカルシウム供給が必要であり、実にその量は全妊娠期間を通じて約30gといわれている¹⁾。したがって妊娠中は骨吸収が亢進し骨量が低下するとの報告がある²⁻⁷⁾。一方で、変化しないとの報告もあり⁸⁻¹⁰⁾、定まった見解はない。さらに、体格や年齢などの因子が妊娠中の骨量に影響するかどうかの報告も少ない。また妊娠・分娩による骨量低下は通常は離乳期に約3～6か月で妊娠前の骨量にまで回復するといわれているが¹¹⁾、妊娠によって著しい減少を認めたケースは回復が乏しいという報告¹²⁾もあり、将来の骨粗鬆症リスクを回避するためにも、骨量に変化を及ぼす因子の検討が必要と思われる。

そこで本研究は、それらをあきらかにするために年齢、初産経産、体格、妊娠週数により妊娠中の骨

量に変化が認められるか否かを検討することを目的として行った。さらに、ベッド上安静は骨量に影響を与える因子と考えられるため、切迫早産で安静を必要とする妊婦の骨量の変化についても検討を加えた。

研 究 方 法

1. 対象および比較検討

本研究の対象は、昭和大学病院産婦人科に通院中の妊婦で、母体および胎児に合併症のない妊婦を正常妊婦群（Normal Pregnancy；NP群）（ $n = 77$ ）、切迫早産の診断でベッド上安静をしている妊婦を切迫早産治療群（Threatened Preterm Delivery；PTD群）（ $n = 10$ ）（入院時平均妊娠週数 25 ± 7 週、平均入院日数 32 ± 14 日）、非妊婦をコントロール群（Control；CTL群）（ $n = 32$ ）とした。

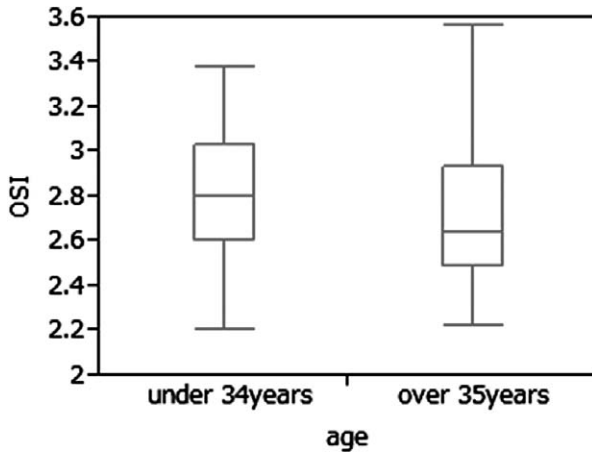


Fig. 1 The results was performed by the rank sum test of Wilcoxon/Kruskal-Wallis. Box-plot representing the distribution of OSI. The comparison of OSI between younger and older pregnant women. No significant difference was observed in the OSI values between the younger ($n = 46$) at 2.81 ± 0.27 and the older ($n = 42$) at 2.74 ± 0.34 ($p = 0.1359$).

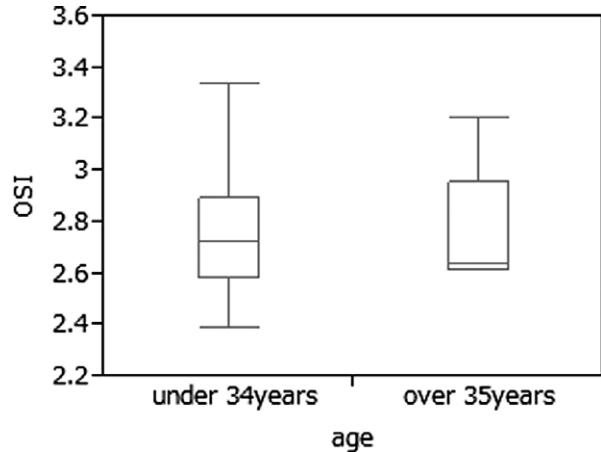


Fig. 2 The comparison of OSI, between younger and older non-pregnant women. No significant difference was observed in the OSI values between the younger ($n = 27$) at 2.78 ± 0.29 and the older ($n = 5$) at 2.75 ± 0.25 ($p = 0.8763$).

NP 群および CTL 群においては 35 歳未満の若年群および 35 歳以上の高年群、体格を低 BMI 群 ($BMI < 20$) 高 BMI 群 ($BMI > 25$) に、NP 群では妊娠時期を中期群 (妊娠 20 週前後) と後期群 (妊娠 30 週前後)、経産婦・初産婦についてもさらに分類し比較検討した。PTD 群 10 例では縦断的に複数回骨量を計測しその推移を検討した。OSI (Osteo Sono-assessment Index: 音響的骨評価値) は平均値 \pm 標準偏差で表し、データの解析には統計ソフト JMP Ver.9 を使用した。統計手法は Wilcoxon/Kruskal-Wallis の順位和検定を用い、 $p < 0.05$ をもって統計学的に有意差ありとした。

2. 骨量測定

定量的超音波骨量測定 QUS (quantitative ultrasound) 法を用いて踵骨の骨量を測定した。計測装置は踵骨超音波骨評価装置である Aloka 社製 (東京) の AOS-100 を用いた。本研究は当院倫理委員会承認のもとに、患者に文書を用いた説明を行い文書による同意を得て行われた。

結 果

1. 若年と高年群の比較

妊娠時期を考慮しない妊婦 (平均年齢 $34 \text{ 歳} \pm 4.6$)

と非妊婦 (平均年齢 $29 \text{ 歳} \pm 5.4$) との OSI 値を若年群と高年群との間で比較したところ、妊婦の若年群 ($n = 46$) 2.81 ± 0.27 、高年群 ($n = 42$) 2.74 ± 0.34 ($p = 0.1359$)、非妊婦の若年群 ($n = 27$) 2.78 ± 0.29 、高年群 ($n = 5$) 2.75 ± 0.25 ($p = 0.8763$) であり、いずれも有意差は認められなかった (Fig. 1, 2)。

2. 体格による比較

妊婦の BMI (平均 21.9 ± 2.0) のうち低 BMI 群妊婦 ($n = 22$) は 2.74 ± 0.29 、高 BMI 群妊婦 ($n = 18$) は 2.77 ± 0.32 ($p = 0.8172$) で有意差はなかった。また非妊婦の BMI (平均 20.5 ± 2.4) で、低 BMI 群非妊婦 ($n = 11$) は 2.69 ± 0.24 、高 BMI 群非妊婦 ($n = 2$) は 2.64 ± 0.09 で、非妊婦の高 BMI 群は統計的な有意差を求めるのに十分とはいえない症例数であったが、このように低 BMI 群とほぼ変わらない結果となった (Fig. 3, 4)。

3. 初産経産別による比較

初産婦 ($n = 41$) と経産婦 ($n = 41$) との比較においても、初産婦が 2.82 ± 0.32 、経産婦が 2.74 ± 0.28 であり ($p = 0.2598$)、有意差を認めなかった (Fig. 5)。

4. 妊娠時期による比較

全妊婦において妊娠中期 ($n = 43$) と妊娠後期 ($n = 42$) の OSI はそれぞれ 2.84 ± 0.29 、 2.71 ± 0.29 であり、妊娠後期で有意に低値を示した ($p = 0.0414$)

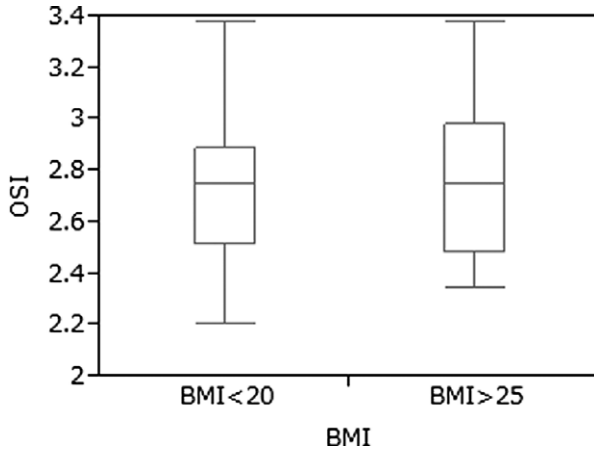


Fig. 3 The comparison of BMI, between low BMI group (BMI < 20) (n = 22) and high BMI group (BMI > 25) (n = 18) pregnant women. No significant difference was observed in the OSI between low BMI at 2.74 ± 0.29 and high BMI at 2.77 ± 0.32 ($p = 0.8172$).

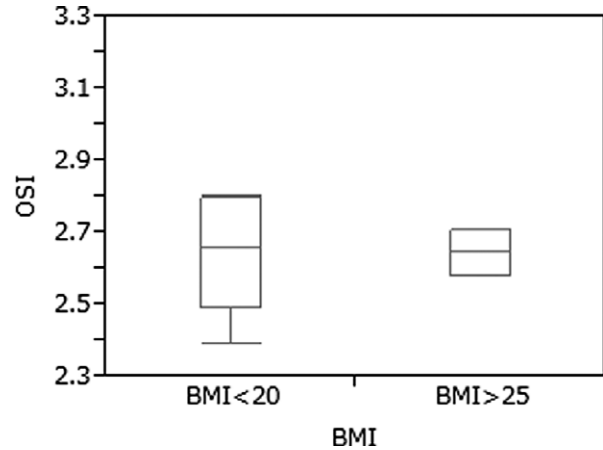


Fig. 4 The comparison of BMI, between low BMI group (BMI < 20) (n = 11) and high BMI group (BMI > 25) (n = 2) non pregnant women. OSI value of the low BMI group was 2.69 ± 0.24 , and high BMI group was 2.64 ± 0.09 . The number of cases of non pregnant high BMI group is not sufficient to find the statistically significant difference, but the results showed no difference between the low BMI group.

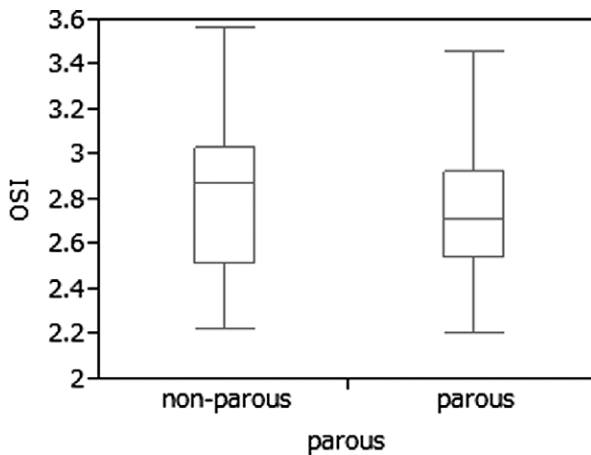


Fig. 5 The comparison of BMI, between non-parous (n = 41) and parous (n = 41) pregnant women. No significant difference was observed in the OSI values between non-parous pregnant women at 2.82 ± 0.32 and parous pregnant women 2.74 ± 0.28 ($p = 0.2598$).

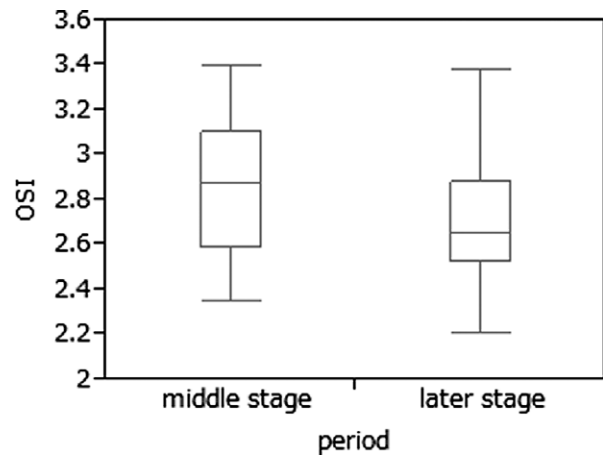


Fig. 6 The OSI of the pregnant women in the middle stage (n = 43), and in the later stage (n = 42). The study on the pregnancy period showed 2.84 ± 0.29 in the middle stage and 2.71 ± 0.29 in the later stage in pregnant women, with the later stage showing a significantly low OSI ($p = 0.0414$).

(Fig. 6). さらに若年および高年で分けて比較すると、若年群の妊娠中期 (n = 21) 2.92 ± 0.26 に比し、後期 (n = 22) は 2.72 ± 0.25 で、後期の OSI が有意に低値であった ($p = 0.0119$) (Fig. 7). しか

し高年群では妊娠中期 (n = 22) 2.77 ± 0.30 , 後期 (n = 20) 2.71 ± 0.33 で有意差はなかった ($p = 0.5795$) (Fig. 8). 低 BMI (n = 20) と高 BMI (n = 18) に分けて比較したが、低 BMI 群では妊娠中期

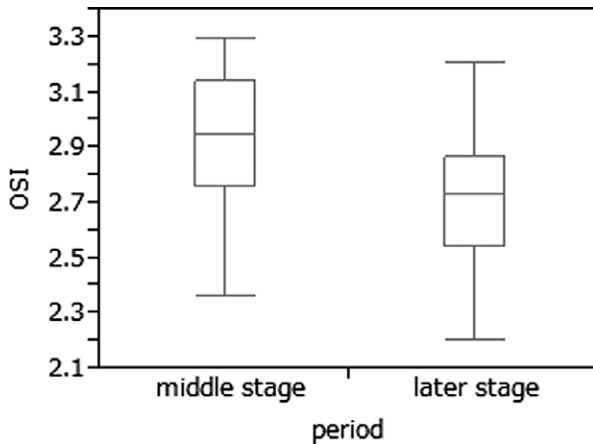


Fig. 7 The OSI of the younger pregnant women (under 34years) in the middle stage (n = 21), and in the later stage (n = 22). The study on the pregnancy period showed 2.92 ± 0.26 in the middle stage and 2.72 ± 0.25 in the later stage in the younger group, with the later stage showing a significantly low OSI ($p = 0.0119$).

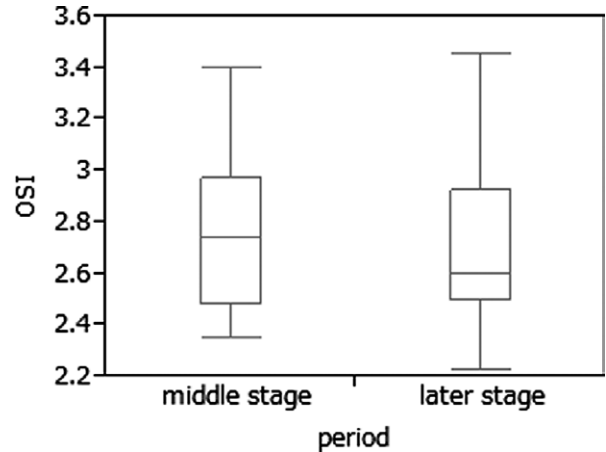


Fig. 8 The OSI of the elder pregnant women (over 35years) in the middle stage (n = 22), and in the later stage (n = 20). No significant difference was observed between the middle stage, at 2.77 ± 0.30 , and the later stage, at 2.71 ± 0.33 , in the older group ($p = 0.5795$).

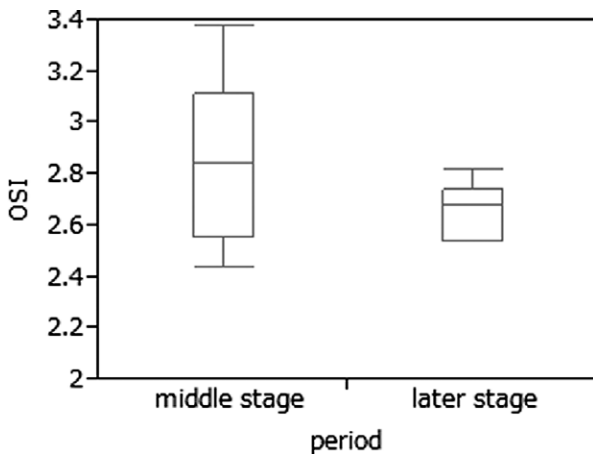


Fig. 9 The OSI of the low BMI group pregnant women (BMI < 20) in the middle stage (n = 13), and in the later stage (n = 7). No significant difference was observed in the OSI values between the middle stage, at 2.84 ± 0.33 , the later stage at 2.60 ± 0.20 , in the low BMI group ($p = 0.0884$).

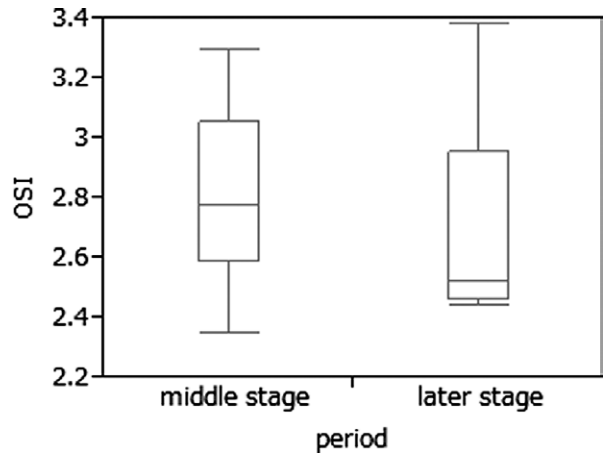


Fig. 10 The OSI of the high BMI group pregnant women (BMI > 20) in the middle stage (n = 11), and in the later stage (n = 7). No significant difference was observed in the OSI values between the middle stage, at 2.8 ± 0.31 , the later stage at 2.72 ± 0.35 , in the high BMI group ($p = 0.6184$).

(n = 13) 2.84 ± 0.30 , 後期 (n = 7) 2.60 ± 0.20 ($p = 0.0884$) (Fig. 9), 高 BMI 群でも妊娠中期 (n = 11) 2.8 ± 0.31 , 後期 (n = 7) 2.72 ± 0.35 で、両者の間に有意差はなかった ($p = 0.6184$) (Fig. 10).

5. PTD 群の経時的推移

入院期間中に有意な低下は認められなかった。そ

れぞれの症例において最初の計測と最後の計測で変化率を計算し比較したところ有意な変化は認められなかった。症例毎に縦断的に複数回の OSI を計測したところ骨量が下がるケースおよび改善するケースが見られ一定の傾向は認められなかった (Table 1).

Table 1 The effect of bed rest on OSI in the patients of premature labor. (n=10) No significant decrease in bone mass was observed in patients who were admitted to the hospital due to the threat of premature delivery.

case	Pre-hospitalization	OSI Post-hospitalization	rate of change (%)
case1	2.771	3.23	116.5644
case2	2.743	2.816	102.6613
case3	2.869	2.774	96.68874
case4	3.568	3.433	96.21637
case5	2.584	2.602	100.6966
case6	2.741	2.789	101.7512
case7	2.437	2.403	98.60484
case8	3.023	3.113	102.9772
case9	2.603	2.657	102.0745
case10	2.91	2.955	101.5464

考 察

胎児の発育にはカルシウムが必須であり、妊娠中は母体から胎児へ約 30 g のカルシウムが移行すると言われている¹⁾。したがって理論的には非妊娠時に比べ妊娠中の女性はカルシウムをより多く必要とする。妊娠中は胎盤からのエストロゲンや活性型ビタミン D の分泌によりそれらの値が高くなり、腸管からのカルシウム吸収が亢進することは理にかなった妊娠中の変化と言える。しかし、妊娠中の腎糸球体濾過量の増加により尿中のカルシウム排泄も増加するため、腸管からのカルシウム吸収の増加のみではまかないきれず、骨吸収が増加、骨形成は抑制すると考えられている¹²⁾。

従って、理論的には妊娠中の骨量は減少すると考えられ、それを支持する報告²⁻⁷⁾が有る一方で、骨代謝マーカーなどの検討から骨吸収も増加するが骨形成も増加するため骨量自体は変化しないとの報告⁸⁻¹⁰⁾もあり、一定した見解がないのが現状である。

また骨量は 40 歳頃までは骨量の減少が少なく¹³⁾、閉経前まではほぼ骨密度が維持されるとの報告¹⁴⁾がある。今回対象となったのが閉経前の 45 歳までの妊娠女性および健康女性であることから、加齢による骨密度の変化はないと考えられる。

骨量の評価には X 線を用いた Dual energy X-Ray absorptiometry (DXA) 法と超音波を用いた方法

がある。超音波を用いた方法は骨内を伝搬する超音波の減衰と速度を計測し、これらの計測値によって音響的骨評価値 (osteo sono-assessment index : OSI) を算出し骨量を推定するものである。計測原理は超音波の伝わる速さが骨密度により異なってくることを利用して、まずその音速 (speed of sound : SOS (m/sec)) を測定する。次にもう一つ超音波の透過性が骨の量により異なるためその透過指標 (transmission index : TI (μ sec)) を計測する。TI は超音波の受信透過波形の半値幅で決定される値で定性的には骨量の高い方が高周波成分の減衰が相対的に多くなり半値幅が広がる。この SOS と TI を用いて演算 ($TI \times SOS^2$) し、OSI を算出すると骨量の指標とすることができる¹⁵⁾。DXA 法を用いた骨密度と OSI は相関することが示されており¹⁶⁾、DXA 法は胎児への放射線被曝があり継続的な検査は行うことは出来ないが、超音波ならば妊娠中でも被曝の心配がなく、安心して妊婦に対して用いることができるという理由で今回はこの方法で骨量を評価した。

今回のわれわれの検討では、妊婦全体で検討した結果、妊娠中期にくらべ妊娠後期で OSI は低値を示した。この結果は同様な計測法で骨量を計測した Gambacciani ら²⁾ や Akesson ら⁷⁾ らの海外からの報告や、国内では真鍋ら³⁾ と同様の結果であった。Gambacciani らは縦断的および横断的に検討し、ともに骨量の低下を報告している。他は横断的観察で

あり、これらの報告では対象については体格や年齢などは加味されていない。一方、米田⁴⁾らの報告も横断的観察であるが、体格や年齢と骨量の関連を検討し、骨量はそれらとは関連はなかったと報告している。今回われわれの研究も横断的観察ではあるが、妊婦を年齢別および体格別に分けて検討を加えたところ、若年妊婦群では妊娠中期に比べ後期の OSI は低値を示した。しかし高年妊婦群では妊娠時期による OSI の変化は認められず、年齢が骨量に影響を及ぼしている可能性が示唆された。また体格別では、低 BMI 群、高 BMI 群ともに妊娠中に統計学的に有意な骨量の減少はみられなかったが、低 BMI 群では高 BMI 群にくらべ後期での骨量が減少の程度が大きい傾向にあった。低 BMI 群はもともと骨量が少なく、妊娠中にさらに骨量がより少なくなる高リスク群といえると思われる。

一方、妊娠期間中で骨量に変化はないとする報告もある⁸⁻¹⁰⁾。なぜこのように妊娠中の骨量に関して一定の傾向にならないかの理由については、今回の研究結果から結論付けることは不可能であるが、対象や測定部位、測定方法の違い、他因子の関連や人種差が影響している可能性が考えられる。

他因子の OSI への影響を見ても、妊婦と非妊婦いずれも若年群高年群、BMI 別検討において有意差は認めなかった。経産婦と初産婦の間にも有意差は認められなかったが、このことから、妊娠による骨量低下が起こっていても、一時的なものとして次回妊娠までに回復している可能性が考えられた。

切迫早産で安静加療中の妊婦での縦断的検討で有意な骨量低下が認められなかったのは安静期間が 32 ± 14 日と比較的短期間であったためである可能性が考えられる。したがってこれより長期間の入院安静加療の場合、特に若年妊婦では、骨量の低下には十分注意を払う必要性ないとは言えない。

以上、妊娠期間中は骨量の低下することが示されたが、年齢や体格毎に骨量低下のリスクが異なる可能性がある。そもそも妊娠中は胎盤からのエストロゲンやビタミン D の分泌により腸管からの Ca 吸収が増加すると共に、尿中の Ca 排泄も増加する。したがって妊娠が判明してから Ca 摂取付加をしても尿中 Ca 排泄が増えるだけで骨量の増加は期待できない。むしろ尿管結石の発症を増加させるため、妊娠高血圧症候群や胎盤機能不全などの症例を除けば

Ca 付加は必要無いとの報告もある^{11,17)}。また血中カルシウム濃度を厳密にコントロールする活性型ビタミン D は非妊時に比べて妊娠時は母体腎臓からの産生だけでなく、胎児胎盤系からも多量に産生されるため、ビタミン D 濃度は非妊時の二倍に達するとされるが、活性型ビタミン D の至適濃度が妊娠時と非妊時で異なるかは不明ともされる¹⁵⁾。またビタミン D は日光中の紫外線の照射を受けて得られるものと食品の摂取から得られるものがあるが、皮膚癌への不安から近年は紫外線被曝を避ける傾向にあり、ビタミン D 濃度の低い妊婦が増加しているという報告もある¹¹⁾。厚生労働省による日本人の食事摂取基準（2010 年度版）では成人女性のビタミン D 摂取目安量が $5.5 \mu\text{g}/\text{日}$ に対し、日照を受ける機会の少ない妊婦に血中ビタミン D 濃度の低下がみられたこと、 $7 \mu\text{g}/\text{日}$ 以上のビタミン D 摂取妊婦ではビタミン D の不足が見られなかったことから、妊婦のビタミン D 摂取目安量は $7 \mu\text{g}/\text{日}$ としている。

今回の研究結果から妊娠時期別では妊娠中期に比べ妊娠後期で有意に骨量が低下し、さらに若年群においては骨量低下の傾向が強くあらわれることが判明したので、妊娠前にピークボーンマスを高めておき、妊娠中の過度の骨量低下を防ぎ骨粗鬆症を予防することが重要であると思われる。

利益相反

本研究に関し開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Kovacs CS. Calcium and bone metabolism during pregnancy and lactation. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2005;10:105-118.
- 2) Gambacciani M, Spinetti A, Gallo R, et al. Ultrasonographic bone characteristics during normal pregnancy: longitudinal and cross-sectional evaluation. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;173:890-893.
- 3) 真鍋麻美, 鍵谷昭文, 丹藤伴江, ほか. 妊娠産褥における骨量および骨代謝パラメーターの変動. 日産婦会誌. 1996;48:399-404.
- 4) 米田京子, 池田順子. 妊娠中の母体の骨密度変化および骨密度と胎児発育との関係. 日公衛誌. 2000;47:661-669.
- 5) Karlsson MK, Ahlborg HG, Karlson C. Maternity and bone mineral density. *Acta Orthop*. 2005;76:2-13.
- 6) 田村和司, 秋山敏夫, 田口 敦, ほか. 正常妊

- 婦の超音波を用いた骨密度測定. 日産婦会誌. 1996;48:1079-1084.
- 7) Akesson A, Vahter M, Berglund M, *et al.* Bone turnover from early pregnancy to postweaning. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004;83:1049-1055.
 - 8) Sowers M, Crutchfield M, Jannausch M, *et al.* A prospective evaluation of bone mineral change in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1991; 77:841-845.
 - 9) Matsumoto I, Kosha S, Noguchi S, *et al.* Changes of bone mineral density in pregnant and postpartum women. *J Obstet Gynaecol.* 1995; 21:419-425.
 - 10) Yasumizu T, Kato J. Concentrations of serum markers of type I collagen synthesis and degradation and serum osteocalcin in maternal and umbilical circulation. *Endocr J.* 1996;43:191-195.
 - 11) 福岡秀興, 向井伸治. 妊娠・授乳期の骨代謝からみた栄養アセスメント. 骨粗鬆症治療. 2010;9:135-140.
 - 12) 岩本一朗. 妊娠・産褥期の骨量変化. 骨粗鬆症治療. 2010;9:15-18.
 - 13) Fujiwara S, Fukunaga M, Nakamura T, *et al.* Rates of change in spinal bone density among Japanese women. *Calcif Tissue Int.* 1998;63: 202-207.
 - 14) 廣田憲二, 藤木雅美, 中林朋子, ほか. 思春期から老年期における骨密度とその影響因子の相違. *Osteoporos Jpn.* 1996;4:393-394.
 - 15) 曾根照喜. QUS の原理. *Osteoporos Jpn.* 2005; 13:21-23.
 - 16) 金 貞岡, 伊藤千夏, 金子佳代子. 中国人留学生の骨量と生活習慣. 横浜国立大学教育人間科学部紀要. I, 教育科学. 2004;6:137-144.
 - 17) 福岡秀興. 妊娠・授乳期の栄養と骨量. *Bone.* 2000;14:455-459.

STUDY ON THE FACTORS AFFECTING BONE MASS DURING PREGNANCY

Nagisa YASUMIZU, Kiyotaka ICHIZUKA, Masaaki NAGATSUKA
and Takashi OKAI

Department of Obstetrics and Gynecology, Showa University School of Medicine

Abstract — The objective of this study is to determine whether or not factors such as age and weight affect bone mass. Pregnant women ($n = 77$) were divided into a younger group (< 35 years old) and an older group (≥ 35 years old), with the pregnancy period divided into a middle stage (approximately 20 weeks) and a later stage (approximately 30 weeks), the physical type was divided into a low BMI (BMI < 20) and a high BMI (BMI > 25), and whether women had given birth before or not was also compared and studied. Furthermore, the course of pregnant patients of premature labor ($n = 10$) and non-pregnant women ($n = 32$) was also compared. Bone mass was evaluated by calculating the Osteo Sono-Assessment Index (OSI). No significant difference was observed for both pregnant women and non-pregnant women in the younger group and the older group. Furthermore, no significant difference was observed in the different BMI groups and parous pregnant women as well as non-parous pregnant women. The study on the pregnancy period showed 2.92 ± 0.26 in the middle stage and 2.72 ± 0.25 in the later stage in the younger group, with the later stage showing a significantly low OSI ($p = 0.0119$). No significant difference was observed between the middle stage and the later stage in the older group ($p = 0.5795$). Furthermore, no significant decrease in bone mass was observed in the patients of premature labor. A significant difference was observed in younger pregnant women. The risk in decreasing bone mass may be different depending on age during pregnancy. No decrease in bone mass was observed within the hospitalization period and it has been suggested that this may be an indicator when patients are admitted to hospital.

Key words: Pregnancy, bone mass, osteo sono-assessment index, threatened premature delivery

〔受付：1月23日，受理：2月6日，2013〕